

Zytochemische Liquordiagnostik bei akuten Leukosen

A. Heller

Medizinische Universitätsklinik Köln (Direktor: Prof. Dr. R. Gross)

Zusammenfassung:

Es wird über 500 zytochemisch untersuchte akute Leukämien berichtet, unter denen in 32 Fällen (6%) eine Meningosis leukaemica festzustellen war. Bei 26 dieser 32 Patienten mit Meningosis leukaemica handelte es sich um eine akute Lymphoblasten-Leukämie (ALL). Die restlichen 6 Patienten mit Meningosis leukaemica boten das Bild der leukämischen Retikulosarkomatose im Rahmen eines malignen Lymphoms. Unter weiteren 177 Patienten mit ALL fanden sich 26 Fälle (15%) mit einer meningealen Beteiligung. Mit zytochemischen Untersuchungsmethoden ließen sich die 177 Patienten mit ALL in 145 Kranke mit PAS-positiver ALL und 32 Kranke mit PAS-negativer ALL unterteilen. Von den 145 Patienten mit PAS-positiver ALL wiesen 19 Kranke (13%), von den 32 Patienten mit PAS-negativer ALL wiesen 5 Kranke (16%) eine Meningosis leukaemica auf. Bei keinem der untersuchten 247 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) ließ sich eine Meningosis leukaemica diagnostizieren. Zur sicheren Diagnose einer Meningosis leukaemica wird die zytochemische Übereinstimmung der Blasten in Blut, Knochenmark und Liquor gefordert.

Schlüsselwörter:

Zytochemie – Liquor – Meningosis leukaemica – ALL – AML

Summary:

It is reported of 500 acute leukemias which were investigated with cytochemical methods. 32 (6.4%) of 500 patients were diagnosed as meningosis leukaemica. 26 of these 32 patients had acute lymphoblastic leukemia (ALL), the other 6 patients were diagnosed as meningosis reticulosa. 26 (15%) of 177 patients with ALL showed a meningosis leukaemica. The 177 patients with ALL could be differentiated with cytochemical methods into 145 patients with PAS (periodic acid-Schiff) positive ALL and into 32 patients with PAS negative ALL. 19 (13%) of the 145 patients with PAS positive All and 5 (16%) of 32 patients with PAS negative ALL had meningosis leukaemica. No case out of 247 patients with acute myeloblastic leukemia (AML) showed signs of a leukemic meningosis. The cytochemical correspondence of leukemic blasts in blood, bone marrow and cerebrospinal fluid is essential for an exact diagnosis of meningosis leukaemica.

Key words:

Cytochemistry – cerebrospinal fluid – meningosis leukaemica – ALL – AML

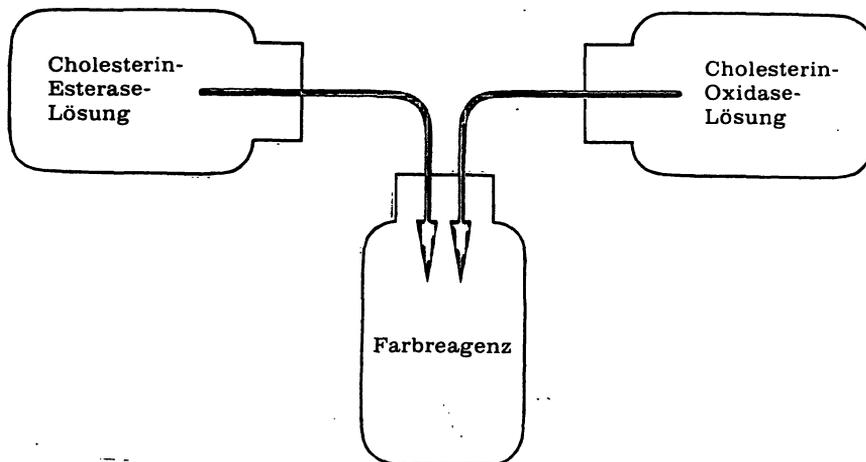
Eine gefürchtete Komplikation im Verlaufe einer akuten Leukose stellt das Auftreten einer Meningosis leukaemica dar, die oft zum leitenden Symptom der Erkrankung werden kann. Andererseits ist auch häufig gerade im Kindesalter die Meningosis leukaemica die Erstmanifestation einer akuten Leukämie. Auf das klinische Erscheinungsbild soll hier nicht näher eingegangen werden.

Gerade bei der diagnostischen Beurteilung des Liquors bei akuten Leukosen kommt der Anwendung zytochemischer Untersuchungsmethoden besondere Bedeutung zu, da die einzelne Zelle im Liquor eine erhebliche Formveränderung erfährt (Abb. 1). Es treten morpholo-

gisch gehäuft Kleeblattformen, Hantelformen, Schaumzellen, Pseudopodienbildung mit Kernabschnürungen und anderes mehr auf. Eine morphologische Differenzierung und Zuordnung der einzelnen Zellen im Liquor wird äußerst schwierig und ist oft nicht mehr sicher durchführbar. Außerdem ist bei der differentialdiagnostischen, zytologischen Beurteilung des Liquors zu beachten, daß es zu Blutbeimengungen und durch wiederholte Punktionen allein oder durch pharmakotherapeutische Maßnahmen zu einem Anstieg der Liquorzellzahl bis 1000/3 Zellen kommen kann (9). Daneben existiert das Bild der sog. self-perpetuating meningitis, das allein durch den Punktionsreiz entsteht.

Cholesterin enzymatisch

Merckotest[®] System Cholesterin



10

1. Einfaches Ansetzen der Reaktionslösung
2. Flexibles und wirtschaftliches Packungskonzept:
Merckotest[®] und System-Reagenzien
3. Reaktionslösung 2 Wochen
bei Raumtemperatur haltbar
4. Nur 2 Pipettierungen pro Test

Wir beraten Sie gerne

E. Merck · Postfach 4119 · 6100 Darmstadt 1



α -Fetoprotein
NEU



TSH
NEU



β -Thrombo-
Globulin NEU



Phenytol
NEU



Freies Östriol
NEU



T3-RIA (PEG)



T3-RIA



FSH



T4-RIA (PEG)



T4-RIA



Anti-DNS
Antikörper

Gute Resultate unter diesem Zeichen!



cAMP

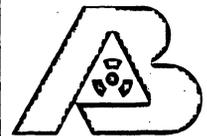


Insulin

Sie können sich auf gute Ergebnisse bei den
Radioimmunoassays verlassen, die unser Zeichen tragen.

Denn wir verwenden viel Zeit auf sorgfältige
Entwicklung, Produktion und Qualitätskontrolle.
Dazu kommt der Service: Beratung, Einarbeitung des
Laborpersonals und kostengünstige Rücknahme des
radioaktiven Abfalls.

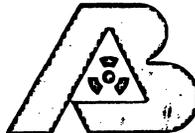
Wir senden Ihnen gern weitere Informationen.



cGMP



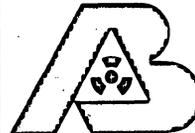
ACTH



Cortipac



HPL



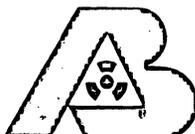
Gesamt-
Östriol



Folsäure



Digoxin



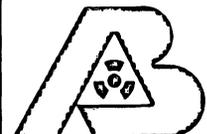
Thyopac-3



Thyopac-4



Thyopac-5



weitere
in Vorbereitung



AMERSHAM BUCHLER

Amersham Buchler GmbH & Co. KG
Gieselweg 1
3300 Braunschweig
T. 05307/4691

Büro Frankfurt
Darmstädter Landstraße 92
6000 Frankfurt/M.
T. 0611/621062

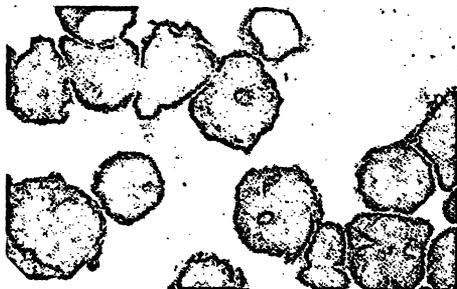
Büro Düsseldorf
Kappeler Straße 227
4000 Düsseldorf 13
T. 0211/742033

West-Berlin: Sidas & Co.
Königin-Elisabeth-Straße 7
1000 Berlin 19
T. 030/3026051

München: Karl Weisser
Grimmstraße 2
8000 München
T. 089/776339

Abb. 1:

Liquor-Präparat. Malignes Lymphom. Vergrößerung 1:1200



Ergebnisse

Über die Häufigkeit des Auftretens einer Meningitis leukaemica im Krankheitsverlauf einer akuten Leukose liegen in der Literatur nur spärliche Angaben vor (2,3,4,7,8). Unter 500 zytochemisch untersuchten akuten Leukämien fanden sich 32 Fälle mit Meningitis leukaemica, was einem Anteil von 6% entspricht. Hier ist jedoch zu vermerken, daß nicht alle durchgeführten Liquorpunktionen bei diesen Patienten zur zytochemischen Untersuchung kamen. Bei 26 Patienten mit Meningitis leukaemica handelte es sich um eine akute Lymphoblasten-Leukämie (ALL), bei 6 Patienten dagegen um eine leukämische Retikulosarkomatose im Rahmen eines malignen Lymphoms. Dieses Krankheitsbild kann zytochemisch nicht weiter differenziert werden. Dies ist Aufgabe der Histologie, so daß auf diese letzterwähnten Fälle hier nicht näher eingegangen werden soll.

Tab. 1:

Anzahl der PAS-positiven und PAS-negativen Patienten unter 177 AL

	ALL	
	PAS-pos.	PAS-neg.
N = 177	145	32

Tab. 2:

Beteiligung des ZNS bei 177 Patienten mit ALL

n = 177	ohne Meningitis	mit Meningitis
177	151	26

Tab. 3:

Beteiligung des ZNS bei 145 Patienten mit PAS-positiver ALL

n = 145	ohne Meningitis	mit Meningitis
145	126	19

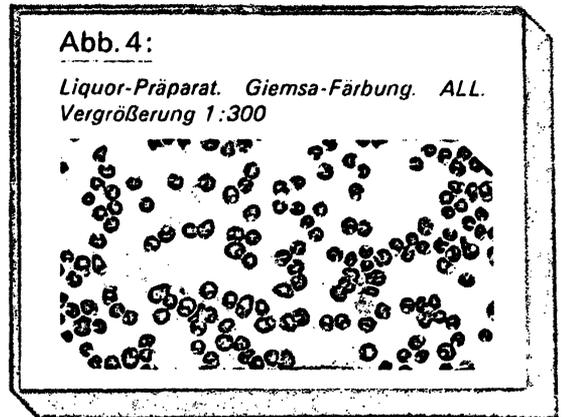
Abb. 2:

Zytochemische Differenzierung PAS-positiver und PAS-negativer ALL

		PAS	Chloracetat-Esterase	Naphthol-AS-Acetatesterase	β-Glucuronidase
ALL	PAS - positiver Typ	+	0	0	+
	PAS - negativer Typ	0	0	0	+

Von weiteren 177 Patienten mit ALL die nach zytochemischen Kriterien differenziert wurden, wiesen 145 Kranke eine sog. PAS-positive und 32 Patienten eine PAS-negative ALL auf (Tab.1). Dies entspricht einem Anteil von 18% PAS negativer Fälle. Die typischen Enzymmuster der PAS-positiven und PAS-negativen ALL ist in der Abbildung 2 schematisch dargestellt.

Von den 145 Patienten mit PAS-positiver ALL wiesen 19 Kranke eine meningeale Beteiligung auf (Tab. 3), entsprechend einem Anteil von 13%. Unter den 32 Fällen mit PAS-negativer ALL war bei 5 Patienten (ca. 16%) eine Meningosis leukaemica aufgetreten.



Diskussion

Das Auftreten einer Meningosis leukaemica konnte in unserem, 500 Patienten umfassenden Krankengut nur bei Kranken mit zytochemisch definierter ALL sowie bei leukämisch generalisierten Non-Hodgkin-Lymphomen beobachtet werden. Die typische zytochemische Reaktion in den Blasten der ALL stellt die PAS-Färbung dar (2,5,6). Sie zeigt keine diffuse, sondern eine ausschließlich vereinzelt granulär bis grobschollige Reaktion im schmalen Zytoplasmasaum und/oder in der Kernfigur der Blasten. Gleichsinnig verhält sich die β -Glucuronidase; auch bei dieser Reaktion finden sich

ausschließlich vereinzelt granulär bis grobschollige Reaktionsprodukte in den Blasten. An weiteren Enzymen ist manchmal die saure Phosphatase in den Blasten der ALL nachzuweisen, was als Hinweis auf das mögliche Vorliegen einer T-Zell-Leukämie angesehen wird.

Nach einem Vorschlag von Lorbacher (6) sollte der Begriff der sog. Stammzell-Leukämie heute nicht mehr verwandt werden und durch den Begriff der PAS-negativen ALL ersetzt werden. Es hat sich gezeigt, daß alle akuten Lymphoblasten-Leukämien wie auch die sog. Stammzell-Leukämien eine positive Reaktion der β -

Abb. 3a und 3b:

Enzymmuster der PAS-positiven und PAS-negativen ALL

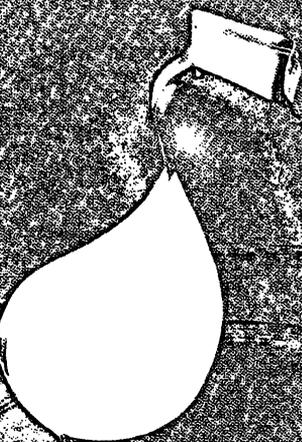
PAS-positiver Typ der ALL	PAS	Chloracetat-Esterase	Naphthol-AS-Acetatesterase	β -Glucuronidase
Peripheres Blut	+	0	0	+
Knochenmark	+	0	0	+
Liquor	+	0	0	+

PAS - negativer Typ der ALL	PAS	Chloracetat-Esterase	Naphthol-AS-Acetatesterase	β -Glucuronidase
Peripheres Blut	0	0	0	+
Knochenmark	0	0	0	+
Liquor	0	0	0	+

Relefact® LH-RH

Synthetisches Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon

zur Hypophysen-Gonaden-Diagnostik



Anwendungsgebiete

Differentialdiagnose von Fertilitätsstörungen: Pubertas tarda

Primärer Hypogonadismus wie Klinefelter-Syndrom

Turner-Syndrom

Sertoli-Cells-only-Syndrom

Sekundärer Hypogonadismus wie Kallmann-Syndrom

idiopathischer Eunuchismus

Pasqualemi-Syndrom

Primäre Amenorrhoe

Sekundäre Amenorrhoe wie Anorexia nervosa

Lokalisation und Ausdehnung von Erkrankungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse

Zusammensetzung
Eine Ampulle Relefact LH-RH enthält 0,025 mg/1 ml bzw. 0,1 mg/1 ml Gonadorelin als wässrige Lösung ohne Stabilisator und ohne Konservierungsmittel.

Anwendungsgebiete

Siehe oben.

Gegenanzeigen sind nicht bekannt.

Nebenwirkungen

Die bisher vereinzelt berichteten Beschwerden bei gerundeten Frauen (Bauchschmerzen, Übelkeit, Kopfschmerzen und verstärkte Menstruationsblutung) sind nicht sicher in ursächlichem Zusammenhang mit der Anwendung von Relefact LH-RH zu sehen.

Bei der Durchführung des Simulationstests mit Relefact LH-RH in der folliculären Phase ist die Möglichkeit einer unbeabsichtigt ausgelösten Ovulation nicht auszuschließen.

Ein anaphylaktischer Schock ist nach Injektion von Relefact LH-RH noch nicht beobachtet worden; ist aber nach parenteraler Anwendung grundsätzlich möglich.

Packungsgrößen und Apothekenverkaufspreise

Relefact LH-RH Amp. mit

0,025 mg 1 x 1 ml 22,40 DM

10 x 1 ml 181,38 DM

100 mg 1 x 1 ml 745,30 DM

10 x 1 ml 385,12 DM
und Anstaltspackungen

Hoechst Aktiengesellschaft
6230 Frankfurt (Main) 80

Hoechst



L 73483

Der bewährte und von Millionen Patienten akzeptierte Test auf okkultes Blut im Stuhl.

Aufgrund seiner bewiesenen Effizienz seit 1.1.1977 für die gesetzliche Krebsfrüherkennungs-Untersuchung* zugelassen.

Haemoccult®

Der modifizierte Guajak-Test nach Greegor

○ Die ausgewogene Empfindlichkeit von Haemoccult bewahrt Sie, Ihre Patientinnen und Patienten vor vermeidbaren falsch-positiven Ergebnissen etwa

wegen zu hoher Empfindlichkeit des Indikatorsystems**

○ Jetzt noch hygienischer durch Sicherheitsbeutel aus mikrobensicherem Papier.

○ Ab sofort bietet Ihnen Haemoccult weitere Vorteile, die Sie den jeder Originalpackung beigefügten Hinweisen entnehmen können.

Plakate für das Wartezimmer und eine Gebrauchsanweisung in italienisch, spanisch, serbokroatisch, griechisch und türkisch stehen auf Anfrage zur Verfügung. OP mit 50 x 3 Testbriefchen mit Spateln und Entwicklerlösung (ausreichend für 50 Patienten), ab jetzt mit 50 Sicherheitsbeuteln aus mikrobensicherem Papier.

* Veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 214 v. 11. Nov. 76 als Bekanntmachung der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Haemoccult ist mit dem in der Bekanntmachung genannten modifizierten Guajak-Test nach Greegor identisch.

** Greegor, D. H., in der Monographie von Kl. Görtler u. a.: Kolorektale Krebsvorsorge, Wachholz-Verlag, Nürnberg (1978).

Röhm Pharma
GMBH DARMSTADT

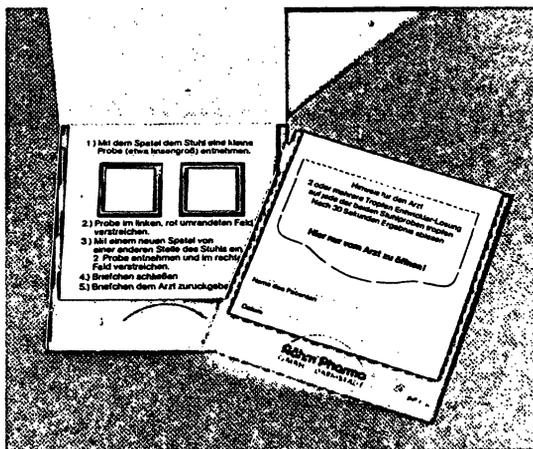
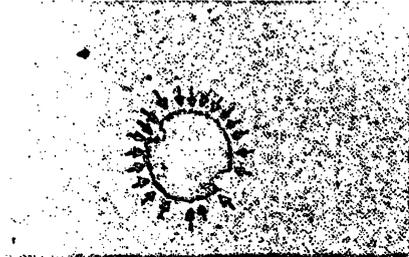


Abb. 5:

Liquor-Präparat. PAS-Reaktion (rot-violett). PAS-positive ALL. Vergrößerung 1:1200



Glucuronidase in ihren Blasten aufweisen, während die PAS-Reaktion bei der sog. Stammzell-Leukämie negativ verläuft. So unterscheidet man zytochemisch eine PAS-positive und eine PAS-negative ALL (Abb. 3a und 3b).

Zur Diagnosestellung der Meningitis leukaemica ist es erforderlich, daß sich das bekannte Enzymmuster der verschiedenen akuten Leukosen in den pathologischen Zellen des Liquor widerspiegelt. Nur auf diese Weise lassen sich Blutbeimengungen und eine Reizpleozytose, die auch bei akuten Leukämien auftreten können, gegenüber einer Meningitis leukaemica differentialdiagnostisch sicher ausschließen. Die Abbildung 4 zeigt ein Giemsa-Präparat, das mit Hilfe der Zyto-Zentrifuge aus dem Liquor eines Patienten mit Meningitis leukaemica bei ALL gewonnen wurde. Die Polymorphie der Zellen ist beachtlich und entspricht in keiner Weise dem gewohnten Bild der Blasten aus Blut oder Knochen-

Abb. 6:

β -Glucuronidase im Liquorpräparat (rot). ALL. Vergrößerung 1:1200



mark. Die Abbildung 5 demonstriert die typische PAS-positive Reaktion des Blasten im Liquor bei ALL. In der Abbildung 6 wird die Reaktion der β -Glucuronidase vorgestellt, die in den Blasten sowohl der PAS-positiven wie auch der PAS-negativen ALL positiv ausfällt.

Abschließend soll erneut betont werden, daß die Diagnose einer Meningitis leukaemica bei akuter Leukämie sicherer und einfacher mit zytochemischen Untersuchungsmethoden gestellt werden kann. Dabei muß gefordert werden, daß für die Diagnosestellung einer Meningitis leukaemica zytochemisch in Blut, Knochenmark und Liquor das gleiche Enzymmuster vorliegen muß.

Es gilt festzuhalten, daß zur Diagnose einer Meningitis leukaemica die zytochemischen Kriterien in Blut, Knochenmark und Liquor erfüllt sein sollen, daß die Meningitis leukaemica hauptsächlich beim Vorliegen einer ALL auftritt und bei der AML ein äußerst seltenes Ereignis darstellt sowie daß in rund 15–20% der Patienten mit ALL eine Meningitis leukaemica während des Krankheitsverlaufes auftritt. Hierbei scheint die Meningitis leukaemica bei der zytochemisch definierten PAS-negativen ALL etwas häufiger als bei der PAS-positiven ALL aufzutreten.

Schrifttum:

1. III. National cancer survey advance three year report 1969–1971 incidence. By: Biometry Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20014, DHEW publication Nr. (NIH) 75–637.
2. HELLER, A.: Enzymhistochemische Kriterien der akuten Lymphoblasten-Leukämie. Med. Welt 22, 1754 (1971).
3. HELLER, A.: Cytochemische Befunde bei sog. Meningitis leukaemica. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77, 93 (1971).
4. HELLER, A.: The significance of the cytochemical diagnostics in the cerebrospinal fluid of leukemias. 14th Int. Congr. Hemat. Sao Paulo Brazil 1972 Abstr. 622.
5. LÖFFLER, H.: Zytochemische Klassifizierung der akuten Leukosen. In: A. Stacher. Chemo- und Immuntherapie der Leukosen und malignen Lymphome. Wien: Bohmann-Verlag (1969).
6. LORBACHER, P.: Zytochemische Differenzierung unreifer zelliger Leukosen durch den Nachweis von Peroxidase, Unspezifische Esterase und β -Glucuronidase. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76, 517 (1970).
7. MOBIUS, W., HELLRIEGEL, K. P., TERHEGGEN, H. G.: Die Bedeutung der Liquorzytologie bei Hämoblastosen. Med. Welt 22, 654 (1971).
8. PFEIFFER, J., SCHWARZE, E. W.: Beitrag zur Enzymhistochemie der Liquor- und Leptomeningealzellen. Nervenarzt 42, 267 (1971).
9. SCHOLZ, H., PIRKER, E., SCHREYER, H., SUMMER, K.: Liquorbefunde bei meningöser Abwehrreaktion nach Myelographien. Wiener klin. Wschr. 84, 834 (1972).

Anschrift des Verfassers:

Dr. A. Heller
Med. Univ.-Klinik Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9
5000 Köln 41

